

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Buscopan® plus Paracetamol 10 mg/ 500 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Filmtablette enthält 10 mg Hyoscin-N-butylbromid und 500 mg Paracetamol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 4,32 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtabletten

Weißer, oblonge, bikonvexe Filmtabletten mit einer Kerbe auf einer Seite. Beiderseits der Kerbe ist der Code „05B“ eingepreßt.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Krampfartige Schmerzen bei Erkrankungen des Magens und des Darmes, krampfartige Schmerzen und Funktionsstörungen im Bereich der Gallenwege, der ableitenden Harnwege sowie der weiblichen Geschlechtsorgane (z. B. Dysmenorrhoe).

Buscopan plus Paracetamol 10 mg/ 500 mg Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen 3 x täglich 1 Filmtablette. Im Bedarfsfall ist eine Einzelgabe von 2 Filmtabletten möglich.

Eine Tageshöchstdosis von 4 Filmtabletten darf nicht überschritten werden. Der zeitliche Abstand soll mindestens 8 Stunden bis zur nächsten Anwendung betragen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Ohne ärztliche Beratung soll Buscopan plus Paracetamol nicht länger als 3 Tage angewendet werden.

#### *Spezielle Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

Für ältere Patienten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion*

Bei leichter bis mittelgradiger Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion muss gegebenenfalls die Erhaltungsdosis entsprechend vermindert oder das Dosierungsintervall verlängert werden. Bei schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ist die Anwendung von Buscopan plus Paracetamol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Kinder und Jugendliche*

Buscopan plus Paracetamol wird aufgrund des hohen Gehaltes an Paracetamol nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren. Für Jugendliche gelten die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

### 4.3 Gegenanzeigen

Buscopan plus Paracetamol darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Bromide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Myasthenia gravis;
- mechanischen Stenosen im Bereich des Gastrointestinaltraktes;
- paralytischem oder obstruktivem Ileus;
- Megacolon;
- ausgeprägten Leber- und Nierenfunktionsstörungen (z. B. schwere Leberzellinsuffizienz [Child-Pugh C]);
- übermäßigem bzw. chronischem Alkoholgenuss.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn schwere, unerklärbare Bauchschmerzen anhalten oder sich verschlimmern, oder wenn diese zusammen mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen der Darmtätigkeit, Berührungsempfindlichkeit, niedrigem Blutdruck, Ohnmacht oder Blut im Stuhl auftreten, muss die Ursache der Symptome mit geeigneten diagnostischen Verfahren untersucht werden.

Buscopan plus Paracetamol sollte wegen des möglichen Risikos von anticholinergen Nebenwirkungen nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Glaukomgefahr (Neigung zum Engwinkelglaukom);
- Anfälligkeit gegenüber Obstruktionen des Gastrointestinaltrakts oder der Harnwege;
- Neigung zu Tachykardie, Tachyarrhythmie.

Um die Gefahr einer Überdosierung zu vermeiden, sollten gleichzeitig keine anderen Paracetamolhaltigen Arzneimittel angewendet werden.

Buscopan plus Paracetamol sollte ebenfalls nur mit Vorsicht und gegebenenfalls mit verminderter Erhaltungsdosis oder verlängertem Dosierungsintervall angewendet werden bei:

- leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (z. B. Zustand nach Hepatitis oder Leberzellinsuffizienz [Child-Pugh A/B]);
- kürzlich begonnenem Entzug im Zusammenhang mit chronischem Alkoholkonsum;
- leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion oder Nierenschäden durch Vorerkrankungen;
- genetisch bedingtem Glukose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel;
- Vorliegen eines Gilbert-Syndrom (Morbus Meulengracht);
- bei Mangelernährung und Dehydratation (aufgrund der eingeschränkten Glutathionreserve).

Nach längerer Anwendung sind Kontrollen (z. B. Leberfunktion, Nierenfunktion, Blutbild) angezeigt.

Bei längerer Anwendung von Analgetika – vor allem in hoher Dosierung – können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Ein abruptes Absetzen von Analgetika nach langfristiger Anwendung hoher Dosen kann ein Entzugssyndrom auslösen (z. B. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nervosität), das typischerweise innerhalb weniger Tage verschwindet. Eine erneute Einnahme von Analgetika darf nur nach entsprechender Anordnung des Arztes und nach Abklingen der Entzugerscheinungen erfolgen.

Vereinzelt wurden schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) beobachtet. Daher muss die Behandlung mit Buscopan plus Paracetamol bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen werden.

Schwere Nebenwirkungen der Haut:

Lebensbedrohliche Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden mit dem Einsatz von Buscopan plus mit Paracetamol berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome informiert und auf Hautreaktionen genau überwacht werden. Treten Symptome oder Anzeichen von SJS und TEN auf (z.B. progressiver Hautausschlag oft mit Blasen oder Schleimhautläsionen), ist die Behandlung sofort einzustellen und ein Arzt aufzusuchen.

Bei Patienten mit einer vorliegenden Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und/oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ist Vorsicht geboten.

Hepatotoxizität kann bei Paracetamol sogar unter Einhaltung der therapeutischen Dosen bzw. Kurzzeitanwendung und bei Patienten ohne Vorerkrankungen der Leber auftreten.

Bei längerem Gebrauch oder überhöhter Dosierung (mehr als 2 g Paracetamol pro Tag, entsprechend 4 Filmtabletten) sind Leber- und Nierenschädigungen nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.9).

Ohne ärztlichen Rat soll Buscopan plus Paracetamol nicht länger als 3 Tage angewendet werden. Der Patient soll darauf hingewiesen werden, dass ein Arzt aufgesucht werden muss, wenn die Schmerzen andauern oder sich verschlimmern, neue Symptome beobachtet werden, oder Rötungen oder Schwellungen auftreten, weil dies Anzeichen einer ernsthaften Erkrankung sein können.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu natriumfrei.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Wechselwirkungen von Paracetamol*

Leberenzyminduktoren (z. B. Barbiturate, Antiepileptika [wie Phenobarbital, Phenytoin], Glutethimid, Carbamazepin oder Rifampicin) erhöhen die Hepatotoxizität von Paracetamol. Dies gilt auch für potenziell hepatotoxische Substanzen und bei Alkoholmissbrauch. Leberschäden sind dann bereits durch sonst untoxische Dosen möglich.

Die Eliminationshalbwertszeit von Chloramphenicol wird auf das Fünffache verlängert.

Salicylamid bewirkt eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Paracetamol, bedingt daher einen Kumulationseffekt und damit die Bildung des lebertoxischen Metaboliten.

Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und reduziert dadurch die Paracetamol-Clearance auf etwa die Hälfte. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid ist die Dosis von Paracetamol entsprechend zu vermindern.

Paracetamol kann das Blutungsrisiko bei Patienten, die mit Warfarin und anderen Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, erhöhen. Patienten, die gleichzeitig Vitamin-K-Antagonisten und Paracetamol erhalten, sollten in Hinblick auf eine ausreichende Gerinnung und auf Blutungskomplikationen überwacht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Flucloxacillin kann zu metabolischer Azidose führen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Glutathion-Depletion, wie Sepsis, Mangelernährung oder chronischem Alkoholismus.

Colestyramin reduziert die Resorption von Paracetamol.

Arzneimittel, die eine Verlangsamung der Magenentleerung bewirken, können zu einer verminderten Resorption und in der Folge zu einem verzögerten Eintritt der Wirkung von Paracetamol führen. Arzneimittel, die eine Beschleunigung der Magenentleerung bewirken (z. B. Metoclopramid oder Domperidon), verstärken die Resorption von Paracetamol.

Die gleichzeitige Gabe von Paracetamol und AZT (Zidovudin) erhöht die Tendenz zur Verminderung der Leukozytenzahl (Neutropenie) und sollte nur auf ärztliche Anordnung erfolgen.

Gleichzeitige Alkoholaufnahme verstärkt die Hepatotoxizität von Paracetamol.

##### *Wechselwirkungen von Hyoscin-N-butylbromid*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln wie Antihistaminika, Amantadin, Chinidin, Disopyramid, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Antipsychotika oder anderen Anticholinergika (z. B. Tiotropium, Ipratropium, Atropin-ähnliche Substanzen) mit Hyoscin-N-butylbromid kann die anticholinerge Wirkung verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit Dopamin-Antagonisten wie Metoclopramid kann zu einer gegenseitigen Abschwächung der Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt führen.

Die tachykarde Wirkung von  $\beta$ -Sympathomimetika kann durch Hyoscin-N-butylbromid verstärkt werden.

### *Interaktion mit Labortests*

Die Einnahme von Paracetamol kann die Bestimmung der Harnsäurewerte mittels Phosphorwolframsäure und der Blutglucosewerte mittels Glucoseoxidase-Peroxidase beeinträchtigen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Für die Kombination von Hyoscin-N-butylbromid und Paracetamol liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien an den Einzelwirkstoffen lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Nichtsdestoweniger wird die Einnahme von Buscopan plus Paracetamol in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt werden, weisen keine eindeutigen Ergebnisse auf.

### *Stillzeit*

Paracetamol geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen beobachtet. Über die Anwendung von Hyoscin-N-butylbromid während der Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor, wenngleich nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht berichtet wurden. Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Buscopan plus Paracetamol in der Stillzeit zu vermeiden.

### *Fertilität*

Studien über den Einfluss auf die menschliche Fertilität wurden nicht durchgeführt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei korrekter Einnahme sind jedoch keine Beeinträchtigungen bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zu erwarten.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde aus den gepoolten Daten von insgesamt 13 klinischen Studien ermittelt, in denen 1.623 Patienten der fixen Kombination von Hyoscin-N-butylbromid und Paracetamol behandelt wurden. Zudem sind Nebenwirkungen basierend auf Post-Marketingdaten gelistet.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention

Sehr häufig:  $\geq 1/10$

Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$

Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$

Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$

Sehr selten:  $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Nicht bekannt: Veränderungen des Blutbildes einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose und hämolytischer Anämie insbesondere bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-dehydrogenase-Mangel

### *Erkrankungen des Immunsystems*

Gelegentlich: Störung der Schweißdrüsentätigkeit, Übelkeit (als Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion)

- Selten: Blutdruckabfall einschließlich Schock (als Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion)
- Nicht bekannt: Atemnot, anaphylaktische Reaktionen, weitere Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktischer Schock oder Angioödem

#### *Herzerkrankungen*

- Selten: Tachykardie

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

- Nicht bekannt: Bronchospasmen (häufiger bei Personen mit Allergie gegen nichtsteroidale Antirheumatika)

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

- Gelegentlich: Mundtrockenheit

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

- Nicht bekannt: Erhöhung der Transaminase-Werte, zytolytische Hepatitis, die zu akutem Leberversagen führen kann

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

- Gelegentlich: Hautreaktionen, Pruritus

- Selten: Erythem

- Sehr selten: Urtikaria, Rash

- Nicht bekannt: toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson Syndrom (SJS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), fixes Arzneimittelexanthem

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

- Nicht bekannt: Harnverhaltung

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: [www.basg.gv.at/](http://www.basg.gv.at/)

anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Bei älteren Personen, Kleinkindern und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, chronischem Alkoholkonsum oder chronischer Mangelernährung sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko einer Paracetamol-Intoxikation mit möglicherweise tödlichem Ausgang.

#### *Symptome*

##### *Paracetamol*

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibscherzen als Hinweis auf eine Leberschädigung. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4-6 Tagen ein Maximum.

Überdosierung mit Paracetamol kann Leberzellnekrosen verursachen, die zu hepatozellulärer Insuffizienz, gastrointestinalen Blutungen, metabolischer Azidose, Enzephalopathie, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Koma und Tod führen.

Gleichzeitig können erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen, Laktatdehydrogenase und des Bilirubins mit einem verringerten Prothrombinspiegel 12 bis 48 Stunden nach einer akuten Überdosierung auftreten.

Überdosierung kann ebenso zu Pankreatitis, akutem Nierenversagen, Myokardanomalien und Panzytopenie führen.

#### *Hyoscin-N-butylbromid*

Nach akuter Überdosierung von Hyoscin-N-butylbromid sind bisher keine ernstesten Intoxikationserscheinungen bekannt geworden. Es kann zu anticholinergen Symptomen (z. B. Harnverhaltung, Mundtrockenheit, Tachykardie, Hemmung der gastrointestinalen Motilität, Benommenheit und vorübergehende Sehstörungen) kommen.

#### *Therapie*

##### *Paracetamol*

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist die sofortige Krankenhauseinweisung angeraten. In den ersten 10 Stunden ist die intravenöse Gabe von Schwefelwasserstoff-Donatoren wie z. B. N-Acetylcystein sinnvoll. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10-48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol und Leberfunktionstests sind empfehlenswert. Die Plasmakonzentration von Paracetamol sollte 4 Stunden oder später nach der Einnahme gemessen werden (frühere Messungen sind unzuverlässig). Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

##### *Hyoscin-N-butylbromid*

Symptome einer Überdosierung mit Hyoscin-N-butylbromid sprechen auf Parasympathomimetika an (z. B. Neostigmin 0,5-2,5 mg i.m. oder i.v.). Bei Auftreten eines Glaukoms ist umgehend ein Augenarzt aufzusuchen. Bei Harnverhaltung kann ein Katheter erforderlich sein, bei respiratorischer Paralyse sind Intubation und künstliche Beatmung zu erwägen. Herz-Kreislauf-Komplikationen sind entsprechend den üblichen therapeutischen Maßnahmen zu behandeln.

Falls erforderlich, sind weitere symptomorientierte Maßnahmen zu ergreifen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Spasmolytika in Kombination mit Analgetika, Belladonna und Derivate in Kombination mit Analgetika,

ATC-Code: A03DB04

#### *Wirkmechanismus*

##### *Hyoscin-N-butylbromid*

Hyoscin-N-butylbromid besitzt eine spezifisch krampflösende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes, der Gallenwege und des Urogenitalsystems. Als quaternäres Ammoniumderivat passiert Hyoscin-N-butylbromid die Blut-Hirn-Schranke nicht. Deshalb werden anticholinerge Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem in therapeutischen Dosen nicht beobachtet. Die periphere anticholinerge Wirkung resultiert einerseits aus einer ganglienblockierenden Wirkung in der viszeralen Wand und andererseits aus einer Antimuskarinaktivität an den parasympathischen Nervenzellgeflechten der inneren Organe.

##### *Paracetamol*

Paracetamol besitzt analgetische und antipyretische Wirkungen sowie einen sehr schwachen antiphlogistischen Effekt. Sein Wirkmechanismus ist nicht völlig geklärt. Es hemmt die zentrale Prostaglandinsynthese stark, die periphere Prostaglandinsynthese jedoch nur schwach. Es hemmt außerdem die Wirkung endogener Pyrogene auf das Temperaturregelzentrum im Hypothalamus.

#### *Kombination*

Aufgrund der zugleich spasmolytischen und analgetischen Wirkungen ist Buscopan plus Paracetamol zur Behandlung krampfartiger Schmerzzustände der abdominalen Hohlorgane besonders geeignet.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Hyoscin-N-butylbromid*

#### *Resorption*

Als quaternäres Ammoniumderivat ist Hyoscin-N-butylbromid stark polar und wird nach oraler bzw. rektaler Gabe nur teilweise resorbiert. Nach oraler Gabe von Einzeldosen von 20-400 mg Hyoscin-N-butylbromid wurden mittlere Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,11-2,04 ng/ml nach etwa 2 Stunden gemessen. Das entspricht einer mittleren  $AUC_{0-tz}$  von 0,37-10,7 ngh/ml. Die mediane absolute Bioverfügbarkeit verschiedener Darreichungsformen, z. B. Dragees oder Zäpfchen beträgt < 1 %.

#### *Verteilung*

Aufgrund seiner hohen Affinität zu Muskarin- und Nikotinrezeptoren wird Hyoscin-N-butylbromid hauptsächlich in den Muskelzellen des Bauch- und Beckenbereichs sowie in den intramuralen Ganglien der Bauchorgane verteilt. Die Plasmaproteinbindung (Albumin) von Hyoscin-N-butylbromid beträgt ca. 4,4%. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Hyoscin-N-butylbromid die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet. Allerdings liegen zu diesem Effekt keine klinischen Daten vor. In-vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Hyoscin-N-butylbromid (1 mM) mit dem Cholintransport (1,4 nM) in Epithelzellen der menschlichen Plazenta interagiert.

Nach i.v.-Applikation wird Hyoscin-N-butylbromid rasch ( $t_{1/2\alpha} = 4$  min,  $t_{1/2\beta} = 29$  min) in den Geweben verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 128 l. Nach oraler und i.v.-Gabe reichert sich Hyoscin-N-butylbromid im Gewebe (Gastrointestinaltrakt, Leber, Niere) an. Trotz der nur kurzfristigen messbaren niedrigen Plasmakonzentrationen werden an den Wirkorten wegen der hohen Gewebeaffinität relativ hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen gemessen.

#### *Biotransformation*

Der Metabolismus verläuft vorwiegend über hydrolytische Esterspaltung. Die im Harn ausgeschiedenen Metabolite binden nur schwach an die Muskarinrezeptoren und dürften daher nicht zur Wirkung von Hyoscin-N-butylbromid beitragen.

#### *Elimination*

Nach oraler Gabe von Einzeldosen von 100-400 mg Hyoscin-N-butylbromid wurde eine terminale Eliminationshalbwertszeit von 6,2-10,6 Stunden gemessen. Oral verabreichtes Hyoscin-N-butylbromid wird mit den Fäzes und dem Urin ausgeschieden. Humanstudien zeigen, dass radioaktiv markierte Dosen zu 2-5 % nach oraler Gabe bzw. 0,7-1,6 % nach rektaler Gabe renal ausgeschieden werden. Ungefähr 90 % der wiedergefundenen Radioaktivität nach oraler Gabe findet sich in den Fäzes. Die Ausscheidung von Hyoscin-N-butylbromid im Harn beträgt weniger als 0,1 %. Die scheinbare Clearance nach oraler Gabe von Einzeldosen von 100-400 mg beträgt 881-1.420 l/min, während das korrespondierende Verteilungsvolumen von  $6,13-11,3 \times 10^5$  l variiert, wahrscheinlich infolge der sehr niedrigen systemischen Verfügbarkeit.

### *Paracetamol*

#### *Resorption*

Nach oraler Gabe wird Paracetamol rasch und nahezu vollständig aus dem Dünndarm resorbiert, die maximale Plasmakonzentration tritt nach 30-120 Minuten ein. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Paracetamol liegt bei 65-89 % und weist damit auf einen First-Pass-Effekt von

ca. 20-40 % hin. Nüchtereinnahme beschleunigt die Absorption, hat aber keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

#### *Verteilung*

Paracetamol wird rasch und gleichmäßig in alle Gewebe verteilt und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Plasmaproteinbindung ist gering (etwa 5-20 %).

#### *Biotransformation*

Paracetamol wird umfassend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich zu inaktiven Glucuroniden (ca. 60 %) und Sulfaten (ca. 35 %). Weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Ein intermediäres N-Hydroxyl-Derivat ist als Metabolit für die Toxizität von Paracetamol bei Überdosierung oder chronischer Einnahme verantwortlich.

#### *Elimination*

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 90-180 Minuten bei therapeutischer Dosierung. Die inaktiven Glucuronide und Sulfate werden binnen 24 Stunden vollständig im Urin ausgeschieden. Die Gesamtclearance beträgt ca. 350 ml/min.

#### *Spezielle Patientengruppen*

##### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Metabolisierung vorwiegend als Sulfat, die Plasmahalbwertszeit ist verlängert. Eine Verlängerung der Plasmahalbwertszeit wird auch bei chronischen Lebererkrankungen beobachtet.

#### *Kombination*

Eine Bioverfügbarkeitsstudie an gesunden Probanden zeigte, dass nach kombinierter Anwendung von Hyoscin-N-butylbromid und Paracetamol in verschiedenen Formulierungen (Filmtabletten, Lösung, Zäpfchen) die Bioverfügbarkeiten der beiden Stoffe jenen Werten entsprechen, die bei deren Einzelanwendung gewonnen wurden. Ein relevanter Effekt infolge der gemeinsamen Gabe wurde nicht beobachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten der Einzelwirkstoffe keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Untersuchungen mit der Kombination liegen nicht vor.

Beim Menschen sind akute Intoxikationen mit Paracetamol beobachtet worden. Die letale hepatotoxische Dosis von Paracetamol beträgt etwa 10 g.

Präklinische Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf klinisch relevante toxische Eigenschaften von Hyoscin-N-butylbromid. Wichtigste Anzeichen der Toxizität von Paracetamol waren Leberschäden und zentrilobuläre Nekrosen. Hinweise auf mutagene (genotoxische) und karzinogene Eigenschaften in humantherapeutischen Dosen liegen nicht vor. Zu Paracetamol sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden. Untersuchungen mit der Kombination liegen nicht vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern:*

Ethylcellulose, hochdisperse Kieselsäure, Magnesiumstearat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium,

#### *Tablettenüberzug:*

Dimeticon, Hypromellose, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer, Talkum, Titandioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung, bestehend aus Aluminiumfolie (heißsiegelfähig lackiert) und PVC-Folie

Packung zu 20 Filtabletten

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Opella Healthcare Austria GmbH  
Turm A, 29. OG  
Wienerbergstraße 11  
1100 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-19251

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.02.1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.09.2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2022

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei mit W2, apothekenpflichtig